

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik im Klinikum Steglitz
der Freien Universität Berlin
Direktor: Prof. Dr. med. R. Schröder

Vergleichende Untersuchungen über den Einfluß von Dopamin und Orciprenalin auf Hämodynamik und Kontraktilität beim gesunden Menschen

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Harald Warda
aus Saalfeld

1976



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik im Klinikum Steglitz
der Freien Universität Berlin
Direktor: Prof. Dr. med. R. Schröder

Vergleichende Untersuchungen über den Einfluß von Dopamin und Orciprenalin auf Hämodynamik und Kontraktilität beim gesunden Menschen


Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Harald Warda
aus Saalfeld

Referent: Professor Dr. med. Rolf S c h r ö d e r
Korreferent: Professor Dr. med. H.L. T h r o n



Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche
der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 16. Februar 1976

Inhaltsverzeichnis

I.	EINLEITUNG	5
II.	METHODIK	11
	A. Versuchspersonen	11
	B. Untersuchungsgang	11
	Bestimmung des Herz-Zeitvolumens	13
	Registrierung	13
	Eichung	13
	Berechnung der Farbstoffverdünnungskurve	15
	Zentraler Venendruck, arterieller Druck und peripherer Widerstand	16
	Registrierung der Systolenzeitgrößen	17
	Regressionskoeffizient	19
	C. Begründung der Methode, der Auswertung und der Messung	20
	D. Statistische Auswertung	21
III.	ERGEBNISSE	22
IV.	DISKUSSION DER ERGEBNISSE	30
V.	ZUSAMMENFASSUNG	34
	TABELLENANHANG	36
	LITERATURVERZEICHNIS	46

Vergleichende Untersuchungen über den Einfluß von Dopamin
und Orciprenalin auf Hämodynamik und Kontraktilität beim
gesunden Menschen

1. EINLEITUNG

Dopamin (3-4 Dihydroxyphenylaethylamin) wurde erstmals 1959 von Blaschko als biologischer Vorläufer von Noradrenalin und Adrenalin identifiziert (6).

Der Ablauf der Biosynthese in seiner Sequenz:

Tyrosin, DOPA, Dopamin, Noradrenalin und Adrenalin wurde zwar schon früher von ihm gefordert, konnte aber erst bewiesen werden, nachdem die Isotopenmarkierungstechnik und chromatographische Methoden zur Trennung der Amine zur Verfügung standen.

Dopamin trifft man in geringer Menge in der Nebenniere an, stellt aber im ZNS einen großen Anteil aller Brenzkatecholamine und ist insbesondere in den Basalganglien anzutreffen.

Untersuchungen bezüglich seiner kardiovaskulären Wirkung wurden schon von vielen Arbeitsgruppen an den verschiedensten Tierspezies durchgeführt.

Dabei zeigte sich, daß Dopamin beim Meerschweinchen und beim Kaninchen blutdrucksenkende, also offenbar vasodilatatorische Eigenschaften besitzt (29,31), daß jedoch bei Katzen und Ratten pressorische Eigenschaften mit Blutdruckanstieg im Vordergrund standen (29,30,47).

Bei der Beurteilung der tierexperimentellen Befunde tritt die Schwierigkeit auf, daß die verschiedenen Tierspezies unterschiedlich auf Dopamin reagieren.

Es ist dabei schwer zu entscheiden, ob die von den verschiedenen Arbeitsgruppen an den verschiedensten Tier=spezies vorgenommenen Untersuchungen vielleicht nur schein=bar zu unterschiedlichen Resultaten geführt haben, nämlich durch unterschiedliche Dosierung und unterschiedliches experimentelles Vorgehen.

Die meisten Untersuchungen wurden am Hund vorgenommen. Dabei war zu beobachten, daß niedrig dosiertes Dopamin den arteriellen Druck senkt, wohingegen bei höherer Dosis ein arterieller Druckanstieg zu beobachten war.

Streng dosisabhängig nahmen auch Kontraktionskraft und Kontraktionsgeschwindigkeit zu. Die Verkleinerung des endsystolischen Ventrikelvolumens führte zu einem Anstieg des Schlagvolumens. Die Herzfrequenz blieb in einem weiten Dosierungsbereich unverändert (4,5,13,26,28,36,38,41,43,49,53).

Eben dieselbe Dosisabhängigkeit ließ sich auch bei den bisher noch wenigen klinischen Untersuchungen am Menschen erkennen (12,20,22,25,32,48).

Daher scheint es sinnvoll, bei der Beurteilung der Wirkung von Dopamin auf Hämodynamik und Kontraktilität sowohl die tierexperimentellen Befunde am Hund als auch klinische Untersuchungsergebnisse bei bisher untersuchten gesunden Personen und Patienten heranzuziehen.

Im Folgenden soll ein kurzer Überblick über die bisher veröffentlichten Ergebnisse bezüglich der Wirkung von Dopamin auf Herzfrequenz, HZV und SV, auf die Kontraktilität, sowie die Wirkung auf Muskel- und Nierendurchblutung vermittelt werden.

Herzfrequenz

Black und Rolett zeigten, daß beim Hund bei einer Dosierung von 1-10 $\mu\text{g/kg}\cdot\text{min}$ kein Frequenzanstieg zu beobachten war, im Gegensatz zu Orciprenalin, das in einer Dosis von 0,15-0,5 $\mu\text{g/kg}\cdot\text{min}$ infundiert wurde (4,5). Erst bei erheblich höheren Dosen steigt bei gleichbleibendem arteriellem Mitteldruck die Herzfrequenz an. Dieser Effekt blieb nach β -Rezeptorenblockade aus.

Bei direkter Infusion durch die Arterie des Sinusknoten zeigte sich, daß Dopamin nur etwa ein Zehntel der frequenzsteigernden Wirkung von Noradrenalin besitzt (46).

Am gesunden Menschen war bei Dosen von 5-12 $\mu\text{g/kg}\cdot\text{min}$ kein Frequenzanstieg zu beobachten, wie es Horwitz berichtet (32).

Schlagvolumen und Herzzeitvolumen

Streng dosisabhängig stiegen SV und HZV am Tier und bei gesunden Versuchspersonen an.

Black, Rolett, Horwitz, McDonald und Holmes berichten von Zunahmen von 50-60% (4,5,28,32), wobei Holmes seine Untersuchungen am Herz-Lungenpräparat des Hundes vornahm.

Der Anstieg von HZV und SV blieb nach β -Rezeptorenblockade aus.

Eine Steigerung des arteriellen Mitteldruckes wurde beim Hund erst ab 10 $\mu\text{g/kg}\cdot\text{min}$ beobachtet, wobei der periphere Widerstand abfiel. Somit ist die Drucksteigerung auf eine Zunahme des Flusses zurückzuführen.

Beim Menschen wurden bei etwa vergleichbaren Dosierungen identische Verhältnisse angetroffen.

Erst bei Dosen über 12 $\mu\text{g/kg}\cdot\text{min}$ stieg der Druck infolge der nun eingetretenen Vasokonstriktion weiter an.

Kontraktilität

Im Herz-Lungenpräparat des Hundes wies Holmes eine Steigerung der Kontraktkionskraft des rechten Ventrikels nach (28). Black und Rolett zeigten am intakten Hund eine Zunahme von dp/dt bei unverändertem linksventrikulärem enddiastolischem Druck. Die Zunahme des Schlagvolumens ließ bei unverändertem enddiastolischem Kammervolumen auf eine Verminderung der endsystolischen Restblutmenge schließen. Ein Frequenzanstieg trat bei Dosierungen von 1-10 $\mu g/kg \cdot min$ nicht auf, somit war ein echter positiv inotroper Effekt nachgewiesen, was nach β -Blockade mit Propanolol hemmbar war (4,5).

Horwitz berichtet über zwei Patienten, bei denen unter Dopamin eine HZV-Steigerung von 40-60% gemessen wurde, ohne daß der Druck im linken Vorhof sich änderte (32).

Vergleiche zwischen Adrenalin, Noradrenalin und Isoprotterenol mit Dopamin, sowie Versuche nach α - und β -Rezeptorenblockade haben erkennen lassen, daß Dopamin α - und β -Rezeptoren stimulierende Eigenschaften besitzt (1,2,5, 20, 24, 41, 42, 44).

Zunächst scheint in niedriger Dosierung (8-10 $\mu g/kg \cdot min$) der β -Rezeptoren stimulierende Effekt zu überwiegen. Erst nach höheren Dosen treten α -Rezeptoren stimulierende Eigenschaften zutage. Nach β -Rezeptorenblockade zeigen sich schon bei niedrigen Dosierungen α -adrenerge Eigenschaften, die zuvor durch die stärkere β -Stimulation überdeckt wurden.

Teilkreisläufe

Vergleichende Untersuchungen zwischen Dopamin, Noradrenalin und Isoproterenol bezüglich ihrer Wirkung auf die Nieren- und Muskeldurchblutung wurden hauptsächlich von Goldberg und McNay durchgeführt.

Dabei war zu beobachten, daß Isoproterenol bedingt durch positive Inotropie und durch Senkung des peripheren Widerstandes eine Zunahme des Flusses, besonders in der Muskulatur, weniger in der Niere, bewirkt. Dieser Effekt läßt sich durch β -Rezeptorenblockade hemmen.

Noradrenalin verursacht durch α -Rezeptorenstimulation eine Erhöhung des peripheren Widerstandes durch Vasokonstriktion und somit eine Abnahme des Flusses.

Adrenalin steigert in geringen Dosen die Muskeldurchblutung, senkt aber die Nierendurchblutung.

Hier unterscheidet sich Dopamin grundsätzlich in seiner Wirkung von den anderen Sympatikomimetika.

Wie McNay und Goldberg weiterhin beschreiben sinkt die Durchblutung des Hinterlaufes beim Hund unter Dopamin durch Vasokonstriktion deutlich ab.

Nach α -Rezeptorenblockade mit Phenoxybenzamin kommt es nunmehr durch die Dominanz β -adrenerger Eigenschaften zu Vasodilatation und bei gleichzeitiger Steigerung der positiven Inotropie zu einer besseren Durchblutung (40). Dosisabhängig erhöht sich der Fluß in der Nierenarterie bis zu 80%.

Bei intraarterieller Injektion von Dopamin direkt in die arteria renalis war eine isolierte Steigerung der Nierendurchblutung eben derselben Niere zu beobachten, wohingegen die andere Niere diesen Effekt nicht zeigte.

Damit war bewiesen, daß die Steigerung des Nierenflusses nicht allein mit dem erhöhten HZV erklärbar ist.

Auch mit einer isolierten β -Rezeptorenstimulation in der betreffenden Niere ist die Flußzunahme nicht zu erklären, denn nach β -Rezeptorenblockade bleibt der Effekt unverändert bestehen.

Der Mechanismus dieser isolierten Vasodilatation in der Niere ist bisher noch nicht geklärt.

Möglicherweise reagiert Dopamin mit einem im Nierengefäßbett lokalisierten spezifischen Rezeptor.

N-Methyldopamin, ein Strukturverwandter des Dopamins, das nicht die gleichen sympatikomimetischen Eigenschaften wie Dopamin aufweist, zeigte an der Niere den gleichen Effekt (21,23,39,40).

Ebenso konnte eine isolierte Vasodilatation im Splanchnikusgebiet beobachtet werden, vielleicht liegt hier seine physiologische Aufgabe (16,61).

Goldberg und McDonald und auch andere Autoren prüften nunmehr, ob das gleiche Phänomen auch beim Menschen anzutreffen sei und konnten mit den Tierversuchen übereinstimmende Befunde erheben (8,14,15,21).

Systematische Untersuchungen mit Dopamin am Menschen bezüglich der Dosisabhängigkeit seiner Wirkung auf Hämodynamik und Kontraktilität wurden bisher nur vereinzelt vorgenommen (12,20,22,25,48).

In der vorliegenden Untersuchung soll Dopamin in verschiedenen Dosierungen mit Orciprenalin, einem nahezu reinen β -Rezeptorenstimulator, verglichen werden in seiner Wirkung auf Hämodynamik und Kontraktilität.

Es soll somit auch die Frage geklärt werden, inwieweit Dopamin eine klinische Bedeutung zukommt, oder sogar überlegen ist bei Krankheitsbildern, bei denen die Anwendung von Katecholaminen angezeigt ist.

11. METHODIK

A. Versuchspersonen

Es wurden 6 gesunde junge Männer im Alter von 20-29 Jahren untersucht. Eine kardiovaskuläre Erkrankung oder eine Nierenerkrankung bestand bei ihnen nicht, wie klinisch und anamnestisch festgestellt werden konnte.

Außerdem wurde ein 55jähriger Patient untersucht, bei dem ein totaler AV-Block, jedoch ohne klinische und röntgenologische Zeichen einer Herzinsuffizienz, bestand.

B. Untersuchungsgang

Es wurde auf einen für alle Versuchspersonen zeitlich übereinstimmenden Untersuchungsbeginn geachtet, da nach Schröder und Mitarbeiter die Zeitwerte der Systolendauer erheblichen tageszeitlichen Schwankungen unterliegen (51).

Über eine mediane Ellenbogenvene wurde ein zentraler Venenkatheter in die obere Hohlvene eingebracht.

Nach Punktion einer Femoralarterie wenig oberhalb des Leistenbandes wurde in Seldingertechnik ein Kunststoffkatheter in die Aorta abdominalis vorgeschoben. Auch wurde eine Verweilkanüle in einer Armvene angelegt, über die die Applikation der Pharmaka erfolgen konnte.

Die Ableitung 11 des Extremitäten EKG s war kontinuierlich auf einem Oszilloskopen verfolgbar.

Bei dem Patienten mit dem totalen AV-Block wurde zusätzlich der linke Ventrikel via arteria femoralis retrograd kateterisiert und eine Schrittmachersonde transvenös in den rechten Ventrikel eingebracht.

Folgende Untersuchungen wurden durchgeführt:

- 1) Bestimmung des Herzzeitvolumens
- 2) Messung des arteriellen Druckes und des zentralen Venendruckes
- 3) Bestimmung der Systolengrößen durch gleichzeitige Registrierung von EKG, Herzschall und Carotis=
pulskurve

Zunächst wurden bei allen Untersuchungspersonen die Basiswerte bestimmt und dann Dopamin in drei Dosierungen infundiert.

$D_1 = 175 \mu\text{g}/\text{min}$

$D_2 = 350 \mu\text{g}/\text{min}$

$D_3 = 700 \mu\text{g}/\text{min}$

Die Messungen erfolgten bei allen Probanden 15 Minuten nach Infusionsbeginn.

Nach Infusionsende der 3. Dopamindosis wurden jeweils 30 und 90 Minuten danach erneut die Basiswerte bestimmt, wobei die Werte nach 90 Minuten als Ausgangswerte für die nachfolgenden Messungen unter Orciprenalin dienten.

Diese erfolgten wiederum 15 Minuten nach Beginn der Infusion von $20 \mu\text{g}$ Orciprenalin pro Minute.

Bei dem Patienten mit dem totalen AV-Block wurde bei konstanter Schrittmacherfrequenz $700 \mu\text{g}/\text{min}$ Dopamin und $20 \mu\text{g}/\text{min}$ Orciprenalin infundiert und die gleichen Messungen in den gleichen Zeitabständen vorgenommen.

Zu 1): Die Bestimmung des Herzzeitvolumens

Die Bestimmung des Herzzeitvolumens erfolgte mit der Farbstoffverdünnungsmethode.

Über den zentralen Venenkatheter wurden 5 mg Indocyanin als Bolus injiziert und anschließend der Katheter durch die Injektion von 5 ml physiologischer Kochsalzlösung ausgewaschen.

Registrierung

Die fortlaufende photoelektrische Messung der Zeit-Konzentrationskurve erfolgte über Durchflußküvetten der Fa. Atlas, wobei das Registriersystem aus Photozelle, Lichtquelle und einem Interferenzfilter bestand (Atlas Cardiognost).

Die bei Durchfluß der Blutproben entstandenen Spannungsimpulse wurden von einem Verstärkersystem der Fa. Hellige einem Schreiber zugeführt, der dann die Farbstoffverdünnungskurve bei einem Papiervorschub von 2,5mm/sec aufzeichnete.

Eichung

Um die absolute Farbstoffkonzentration aus den registrierten Kurven zu ermitteln, mußte bei jedem Probanden gesondert eine Eichung vorgenommen werden. Dabei wurden 50 ml Vollblut aus der arteria femoralis entnommen und dieses mit 4 ml Citrat versetzt. Zu 25 ml dieses Citratblutes wurden 0,125 mg Indocyanin zugegeben, was einer Farbstoffkonzentration von 5 mg/l Vollblut entsprach.

Die Registrierung der Eichkonzentration erfolgte in gleicher Weise wie die Farbstoffkurve, jedesmal mit Nullabgleich des nicht mit Farbstoff versetzten Blutes am Galvanometer und mit Registrierung des Empfindlichkeitsausschlages des Galvanometers.

Der Eichfaktor errechnete sich aus folgender Formel:

$$K = \frac{C_E \cdot E_Z}{E_C \cdot K_Z}$$

C_E = Eichkonzentration

E_Z = Empfindlichkeitsausschlag der Eichkurve

K_Z = Empfindlichkeitsausschlag der Farbstoffkurve

E_C = Eichausschlag

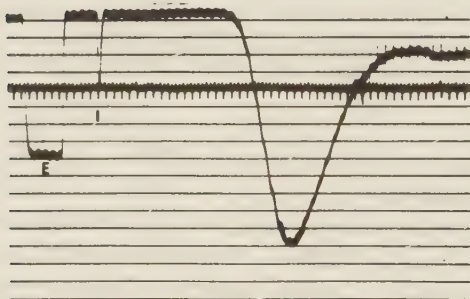


Abb.1: Farbstoffverdünnungskurve und Registrierung der Galvanometerempfindlichkeit.

I = Farbstoffinjektion

E = Eichzacke

Berechnung der Farbstoffverdünnungskurven

Bei der Auswertung der Farbstoffverdünnungskurven wurde anstelle des Integrationsverfahrens der Zeit-Konzentrationskurve nach Steward-Hamilton die einfachere Triangel-Methode nach Schröder und Mit. verwendet.

Durch Verlängerung der annähernd geradlinig verlaufenden Schenkel der Farbstoffkurve bis auf die Basislinie entsteht ein Dreieck, an welchem die Gipfelkonzentration, die Konzentrationszeit und die Verdünnungszeit leicht auszumessen sind.

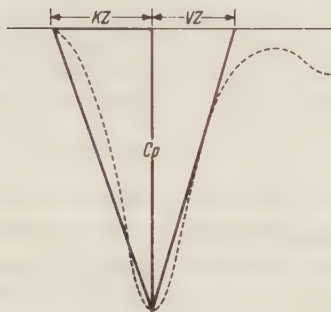


Abb.2: Definition der aus den Farbstoffverdünnungskurven direkt entnommenen Werte:

KZ = Konzentrationszeit, VZ = Verdünnungszeit,

C_p = Gipfelkonzentration (Schröder u. Mitarb.)

Die gute Übereinstimmung der Ergebnisse mit dem Integrationsverfahren ist bereits nachgewiesen worden (50).

Zu 2): Zentraler Venendruck, arterieller Druck und peripherer Widerstand

Sowohl die arteriellen als auch die zentralvenösen Drucke wurden mit Statham-Elementen gemessen und über Hellige-Verstärker registriert.

Bezugspunkt war eine Ebene, die etwa 5 cm unterhalb des angulus sterni angenommen wurde.

Nach Aufzeichnung der phasischen Drucke wurde über elektrische Integration der Mitteldruck registriert.

Als abgeleitete Größe aus den direkt registrierten Meßgrößen wurde der periphere Widerstand nach der Formel

$$PW = \frac{\text{arterieller Mitteldruck (mm Hg)} \cdot 1332}{\text{HZV (ml/sec)}}$$

errechnet. Die Dimension des peripheren Widerstandes ist dyn/sec/cm^{-5} , wobei die Zahl 1332 dem Umrechnungsfaktor von mm Hg in dyn/sec entspricht.

Bei dem einen Patienten konnte über den in den linken Ventrikel eingebrachten Katheter die Kammerdruckkurve mit hoher Papiergeschwindigkeit registriert werden, aus der dann der linksventrikuläre Druckanstieg ausgemessen wurde.

Zu 3): Registrierung der Systolenzeitgrößen

Mit der gleichzeitigen Registrierung von EKG in den Standardableitungen, Phonocardiogramm und Carotispulskurve konnten die Zeitgrößen des linksventrikulären Kontraktionsablaufes ermittelt werden.

Die Carotispulskurven wurden mit einem Hellige - Shygmometer registriert.

Die Registrierung des Herzschalles erfolgte mit einem Kristallmikrophon, wobei stets in zwei Frequenzbereichen gemessen wurde (m_1 und m_2).

Die Nennfrequenz der Filter betrug 70 bzw. 140 Hz.

Gemessen wurde:

- S_1-S_2 = Dauer der mechanischen Systole
= Beginn des 1. Herztones bis Beginn des 2. Tones.
- AZ = Austreibungszeit gemessen vom Steilanstieg der Kurve bis zur Incisur der Carotispulskurve.
- DAZ = Druckanstiegszeit - ergibt sich aus der Differenz zwischen mechanischer Systolendauer und der Austreibungszeit.
- HF = Herzfrequenz
= $\frac{60}{\text{Mittelwert der Zeitabstände zehn aufeinanderfolgender QRS-Komplexe}}$

Zur Auswertung gelangten nur die Kurven, bei denen eine exakte Messung möglich war.

Die Werte aus mindestens 10 Messungen einer Kurvenserie wurden gemittelt, um den Einfluß unterschiedlicher intrakardialer Druckabläufe auf die Festlegung des 1. Herztones auszuschalten (27).

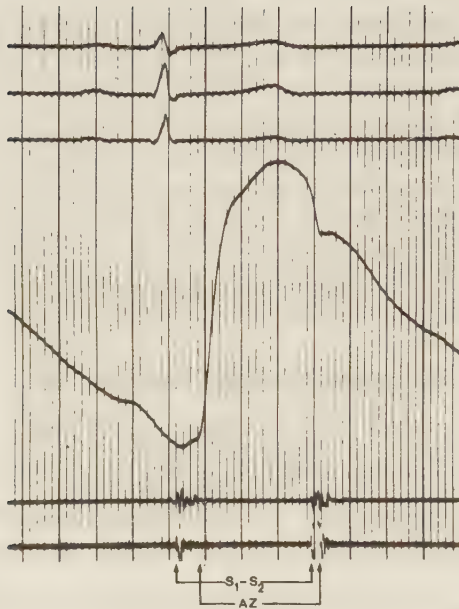


Abb.3: Gleichzeitige Registrierung von Carotispulskurve, den drei Standard-Ableitungen nach Einthoven und Herzscharf (m_1 und m_2) zur Ermittlung der Zeitgrößen des systolischen Kontraktionsablaufes.

S_1-S_2 = Dauer der mechanischen Systole

AZ = Austreibungszeit

Regressionskoeffizient

Wie bei vielen Untersuchungen bewiesen wurde, besteht eine lineare umgekehrte Proportionalität zwischen der Herzfrequenz und den Systolenzeitgrößen (55,60), die in erster Linie auf eine Verkürzung der Austreibungszeit bei steigender Frequenz zurückgeführt werden kann.

Durch die Ermittlung eines Regressionskoeffizienten von S_1 - S_2 , AZ und DAZ können die Zeitgrößen einer mechanischen Systole in frequenzunabhängige Indices umgerechnet werden. Die hier verwendeten Regressionskoeffizienten stützen sich auf Untersuchungen einer großen Zahl Herz-Kreislauf-gesunder Personen gleichen Alters, bei denen die lineare Abhängigkeit der Systolenzeitgrößen von der Herzfrequenz nachgewiesen wurde.

Für diese wurden folgende Regressionsgleichungen errechnet:

$$S_1 S_2 - I \text{ msec} = S_1 S_2 \text{ msec} + 1,4 \cdot HF \quad (r=0,756)$$

$$AZ - I \text{ msec} = AZ \text{ msec} + 1,4 \cdot HF \quad (r=0,826)$$

Für die Druckanstiegszeit war bei der Regressionsgleichung $DAZ - I \text{ msec} = DAZ \text{ msec} + 0,01 \cdot HF \quad (r=0,121)$

keine Frequenzabhängigkeit nachzuweisen.

Für die Druckanstiegszeit wurde somit kein Index angegeben.

C. Begründung für die Methode, der Auswertung und der Messung

Aufschlüsse über die Kontraktilität des Myocards gibt uns die Dauer der mechanischen Systole ($S_1 - S_2$), die Druckanstiegszeit (DAZ) und die Frequenz.

Dabei kommt es hauptsächlich auf zwei Phasen der mechanischen Systole an, nämlich auf die Druckanstiegszeit (Dauer der isometrischen Kontraktion = Differenz aus Systolendauer und Austreibungszeit) und die Austreibungszeit (Steilanstieg der Kurve bis zur Incisur).

Die Druckanstiegszeit, d.h. die Zeit der isometrischen Kontraktion, ist neben dem enddiastolischen Ventrikeldruck, dem Schlagvolumen und der Compliance abhängig vom enddiastolischen Aortendruck (7,58). Durch den Druckangleich an den enddiastolischen Aortendruck ist das Ende der Druckanstiegszeit und der maximale Druck während der isometrischen Kontraktion erreicht. Der Quotient aus enddiastolischem Aortendruck und Druckanstiegszeit ist ein Maß für die Steilheit der Kurve, d.h. für die mittlere Geschwindigkeit des linksventrikulären Druckanstieges (25,53) und ist dem mittleren Differentialquotienten des Druckes nach der Zeit (dp/dt) eng korreliert (19,26).

Neben Kenntnis des linksventrikulären enddiastolischen Druckes, dem Schlagvolumen und der Compliance ist er ein Maß für den Inotropiezustand des Myocards (35,54).

Auch unter Katecholaminzufuhr wurde diese Korrelation nicht verändert (37).

In einem Fall war die Ermittlung der Schlagarbeit möglich. Sie wurde berechnet nach der Formel:

$$SW = SV \frac{LVSP - LVEDP}{1000} \quad 13,6 \text{ g-m}$$

(SW = Schlagarbeit, SV = Schlagvolumen, LVSP = systolischer Druck des linken Ventrikels, LVDEP = enddiastolischer Druck des linken Ventrikels.)

Die bei der unblutigen externen Registrierung von EKG, Phonokardiogramm und Carotispulskurve gewonnenen Meßergebnisse zeigten gute Übereinstimmung mit den intracardial gemessenen (55).

D. Statistische Auswertung

Aus allen errechneten und gemessenen Größen wurden die Mittelwerte und deren Standardabweichungen bestimmt. Die statistische Sicherung aller Mittelwertsunterschiede erfolgte mit dem Student-t-Test für verbundene Stichproben. Die Berechnung erfolgte mit folgenden mathematischen Ansätzen:

1. Mittelwert:

$$\bar{x} = \frac{\sum x}{n}$$

2. Standardabweichung der Mittelwerte:

$$\sigma = \sqrt{\frac{\sum (x - \bar{x})^2}{n - 1}}$$

Ein statistisch signifikanter Unterschied wurde angenommen, wenn die zweiseitige Irrtumswahrscheinlichkeit $< 5\%$ war ($2P < 0,05$).

Die Signifikanzschranken wurden den Geigy-Tabellen entnommen.

111. ERGEBNISSE

Die bei den einzelnen Untersuchungsdurchgängen erhaltenen Meßergebnisse wurden gemittelt und in Tabelle 1 zusammengefaßt dargestellt.

1. Herzfrequenz (HF)

Die Herzfrequenz stieg unter Dopamin von einem mittleren Ausgangswert von 73 Schlägen/min auf maximal 75 Schläge/min an, änderte sich also auch bei der höchsten Dopamindosis praktisch nicht.

Im Gegensatz dazu stieg unter Orciprenalin die Frequenz im Mittel von 71 Schlägen/min auf 99 Schläge/min deutlich an.

2. Schlagvolumenindex (SVI) und Herzindex (HI)

Von einem mittleren Ausgangswert von 53 ml/m² SVI, bzw. 4,1 l/min/m² HI war unter Dopamin ein dosisabhängiger und statistisch signifikanter Anstieg auf 77 ml/m² SVI, bzw. 5,9 l/min/m² HI zu beobachten.

Auch unter Orciprenalin stieg der Index Schlagvolumen im Mittel von 55 ml/m² auf 72 ml/m², bzw. der Herzindex von 4,2 l/min/m² auf 7,4 l/min/m² signifikant an.

Die prozentuale Abweichung von den mittleren Basiswerten für Herzfrequenz, Schlagvolumenindex und Herzindex unter dem Einfluß von Dopamin und Orciprenalin sind in der folgenden Abbildung graphisch dargestellt.

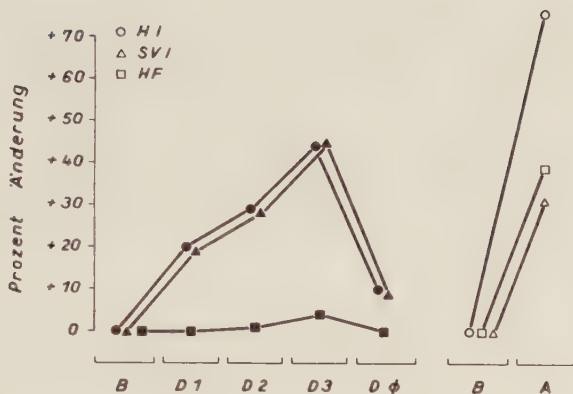


Abb.4: Einfluß von Dopamin (schwarze Symbole) und Orciprenalin (weiße Symbole) auf Herzindex, Schlagvolumenindex und Herzfrequenz

3. Arterieller Mitteldruck (Pa), systolischer Druck (Pa-syst.) und diastolischer Druck (Pa-diast.).

Der arterielle Mitteldruck war bei einem Ausgangswert von 89 mm Hg und 87 mm Hg unter Dopamin und Orciprenalin nicht signifikant angestiegen, war somit praktisch unverändert. Der systolische Blutdruck stieg unter Dopamin von einem mittleren Ausgangswert von 123 mm Hg signifikant auf 142 mm Hg im Mittel an, wobei der diastolische Druck um 67 mm Hg nahezu unverändert war.

Unter Orciprenalin stieg der systolische Druck von 120 mm Hg auf 124 mm Hg an, der diastolische Druck fiel von 67 mm Hg auf 63 mm Hg ab.

Es war somit bei Orciprenalin keine signifikante Änderung sowohl des systolischen - als auch des diastolischen Druckes zu beobachten.

4. Zentraler Venendruck (Pra)

Unter Dopamin fiel der zentrale Venendruck von einem mittleren Ausgangswert von 1,5 mm Hg auf 0,7 mm Hg signifikant ab.

Auch unter Orciprenalin war ein Absinken des Pra von 1,5 mm Hg auf 1,1 mm Hg im Mittel feststellbar, was wegen der großen Streuung gegenüber dem Ausgangswert nicht mehr signifikant war.

5. Peripherer Widerstand (PW)

Am stärksten fiel der periphere Widerstand unter 175 µg/min Dopamin von 928 dyn·sec·cm⁻⁵ auf 759 dyn·sec·cm⁻⁵ ab. Bei der jeweiligen Verdoppelung der Dopamindosen war der weitere Abfall des PW gegenüber dem mittleren Ausgangswert geringer, nämlich 700 dyn·sec·cm⁻⁵ bei 350 µg/min Dopamin und 664 dyn·sec·cm⁻⁵ bei 700 µg/min Dopamin.

Orciprenalin senkte den peripheren Widerstand von 893 dyn·sec·cm⁻⁵ auf 482 dyn·sec·cm⁻⁵ und somit gegenüber Dopamin signifikant stärker.

Abbildung 5 zeigt die prozentualen Abweichungen des arteriellen Mitteldruckes und des peripheren Widerstandes von den mittleren Ausgangswerten.

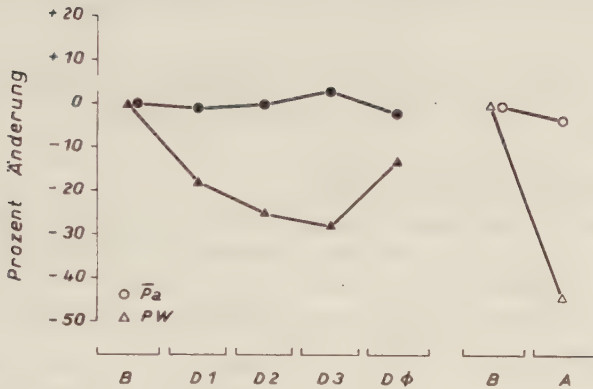


Abb.5: Einfluß von Dopamin (schwarze Symbole) und Orciprenalin (weiße Symbole) auf arteriellen Mitteldruck und peripheren Widerstand.

6. Index mechanische Systole (S_1 - S_2 I)

Der Index der mechanischen Systolendauer nahm unter Dopamin signifikant und dosisabhängig ab. Er fiel von einem mittleren Basiswert von 422 msec auf 354 msec.

Gegenüber Orciprenalin war die Verkürzung der Systolendauer bei Dopamin signifikant größer. Orciprenalin verkürzt die mechanische Systole von 420 msec auf 387 msec im Mittel.

7. Index Austreibungszeit (AZI)

Erst bei höher dosiertem Dopamin (350 $\mu\text{g}/\text{min}$ und 700 $\mu\text{g}/\text{min}$) verkürzte sich der Index der Austreibungszeit von 385 msec im Mittel auf 373 msec bzw. 343 msec, wohingegen der Anfangsdosis noch keine Änderung folgte.

Unter Orciprenalin verkürzte sich der Index der Austreibungszeit von 385 msec auf 376 msec im Mittel, und somit nicht signifikant.

Der Index der Austreibungszeit war unter höher dosiertem Dopamin gegenüber Orciprenalin signifikant kürzer.

8. Index Druckanstiegszeit (DAZI)

Im Mittel von 37 msec auf 11 msec verkürzte sich die Druckanstiegszeit signifikant und dosisabhängig unter Dopamin.

Auch unter Orciprenalin verringerte sich die Zeit der isometrischen Kontraktion von 35 msec auf 12 msec, also um einen vergleichbaren Betrag.

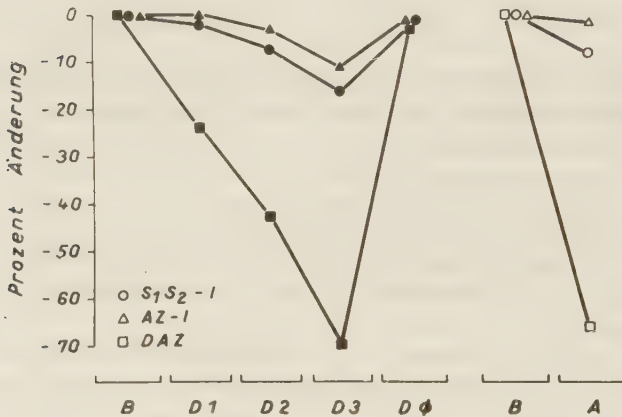


Abb.6: Einfluß von Dopamin (schwarze Symbole) und Orciprenalin (weiße Symbole) auf Druckanstiegszeit, Austreibungszeit und mechanische Systolendauer als frequenzbezogene Indices.

9. Mittlere Geschwindigkeit der isometrischen Kontraktion
($\Delta p / \Delta t$)

Entsprechend der Druckanstiegszeit änderte sich im Mittel die Geschwindigkeit der isometrischen Kontraktion.

Sie nahm unter Dopamin von einem mittleren Basiswert von 1870 mm/sec auf 6060 mm/sec - und unter Orciprenalin vom 2030 mm/sec auf 5690 mm/sec zu, wobei keine signifikanten Unterschiede zwischen Dopamin und Orciprenalin festzustellen waren.

10. Mittlere Austreibungs geschwindigkeit ($SV/AZ \text{ ml sec}^{-1}$)

Die mittlere Austreibungs geschwindigkeit nahm dosisabhängig unter Dopamin und unter Orciprenalin zu.

Der Mittelwert der Basismessungen unter Dopamin betrug 366 ml/sec; unter 700 µg/min Dopamin betrug die mittlere Austreibungs geschwindigkeit 625 ml/sec.

Der Ausgangswert unter Orciprenalin betrug 374 ml/sec; bei 20 µg/min Orciprenalin wurden 605 ml/min im Mittel registriert. Die prozentuale Änderung gegenüber den Ausgangswerten ist der folgenden Graphik zu entnehmen.

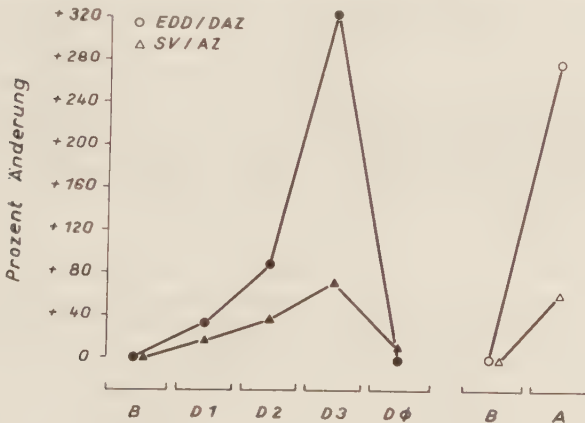


Abb.7: Einfluß von Dopamin (schwarze Symbole) und Orciprenalin (weiße Symbole) auf die mittlere Geschwindigkeit der isometrischen Kontraktion und die mittlere Austreibungs geschwindigkeit.

Die Meßwerte näherten sich nach Absetzen der dritten Dopamin-dosis alle wieder den Ausgangswerten; ein Reboundeffekt war nicht zu beobachten.

Bei dem Patienten mit fixierter SM-Frequenz wurden folgende Ergebnisse ermittelt.

Die stimulierte Frequenz betrug konstant 100/min.

Das Schlagvolumen nahm unter Orciprenalin um 12% zu, wohingegen bei 700 µg/min Dopamin eine Schlagvolumensteigerung von 103% zu beobachten war. Der arterielle Mitteldruck stieg unter Dopamin von 91 mm Hg auf 124 mm Hg an, im Gegensatz zu Orciprenalin, wo ein Abfall von 33 mm Hg gemessen wurde. Die Dauer der mechanischen Systole fiel von einem Basiswert von 271 msec unter Dopamin auf 237 msec ab, unter Orciprenalin nur auf 243 msec. Ebenso verkürzte sich die Austreibungszeit von 225 msec unter Dopamin auf 214 msec, bei Orciprenalin blieb sie mit 227 msec nahezu unverändert. Unter Dopamin verkürzte sich die Druckanstiegszeit von 46 msec auf 23 msec, unter Orciprenalin auf 16 msec.

Der in diesem Fall gemessene linksventrikuläre enddiastolische Druck änderte sich unter Dopamin praktisch nicht, fiel aber unter Orciprenalin von 5 mm Hg auf 2 mm Hg deutlich ab. Der enddiastolische Aortendruck stieg mit Dopamin von 72 mm Hg auf 84 mm Hg an, fiel nach Orciprenalin auf 52 mm Hg ab. Weiterhin wurde bei diesem Patienten direkt die maximale Geschwindigkeit der isometrischen Kontraktion gemessen und mit der indirekt ermittelten mittleren Geschwindigkeit der isometrischen Kontraktion verglichen, wobei sich zwischen beiden eine gute Korrelation zeigte.

Bei der Basismessung betrug die maximale Geschwindigkeit der isometrischen Kontraktion 2200 mm Hg/sec, stieg dann unter Dopamin auf 4030 mm Hg/sec und unter Orciprenalin um einen geringeren Betrag von 3640 mm Hg/sec an.

Die indirekt ermittelte mittlere Geschwindigkeit der isometrischen Kontraktion erhöhte sich bei Dopamin von 1870 mm Hg/sec auf 3390 mm Hg/sec und bei Orciprenalin auf 3130 mm Hg/sec.

Die errechnete Schlagarbeit stieg unter Dopamin von 195 g-m auf 332 g-m, änderte sich aber unter Orciprenalin mit 99 g-m praktisch nicht.

Die Änderungen von Hämodynamik und Kontraktilität unter Dopamin und Orciprenalin bei konstanter Schrittmacherfrequenz sind in der folgenden Abbildung graphisch dargestellt.

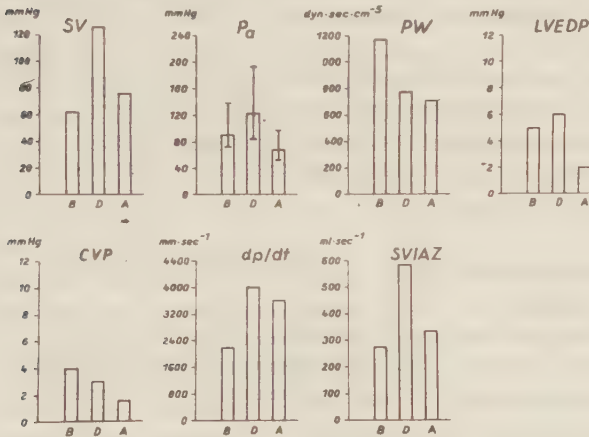


Abb.8: Veränderungen der Hämodynamik und Kontraktilität unter Dopamin (D) und Orciprenalin (A) bei einem Patienten mit konstanter Schrittmacherfrequenz.

Die bei den untersuchten Personen ermittelten Einzelwerte sind im Tabellenanhang aufgeführt.

Trotz unterschiedlicher Ausgangswerte waren keine gegen= sinnigen Veränderungen aller registrierten Werte zu er= kennen.

Nebenwirkungen traten nur in einem Fall in Form von Übel= keit und Erbrechen auf. Rhythmusstörungen wurden nicht beobachtet.

IV. DISKUSION DER ERGEBNISSE

Orciprenalin beeinflusst Hämodynamik und Kontraktilität im Sinne einer positiv inotropen Wirkung. Bei fallendem enddiastolischem Ventrikeldruck steigt das Schlagvolumen und das Herzzeitvolumen an. Die Geschwindigkeit der isometrischen Kontraktion und die Austreibungsgeschwindigkeit steigen ebenfalls an, wobei bei gleichbleibendem mittleren Aortendruck der periphere Widerstand absinkt.

Diese Ergebnisse stimmen mit den Befunden anderer Autoren überein (33,52,59).

Frequenzanstieg, Senkung des peripheren Widerstandes durch Vasodilatation und Steigerung der Kontraktilität durch positive Inotropie sind Ausdruck einer β -Rezeptorenstimulation. Diese Wirkungen sind hemmbar mit β -Rezeptorenblockern, wie Propanolol (41).

Gegenüber zeigt Dopamin ein in einigen Punkten unterschiedliches Verhalten.

Bei gleichbleibender Frequenz und gleichbleibendem mittlerem Aortendruck verkürzt sich die Dauer der mechanischen Systole und verkürzt sich die Austreibungszeit unter Zunahme der Austreibungsgeschwindigkeit.

Bei gleichbleibender Frequenz und unverändertem enddiastolischem Ventrikeldruck erhöht sich weiterhin das Schlagvolumen bei angehobenem systolischem Aortendruck.

Somit ist nachgewiesen, daß Dopamin, wie auch das Orciprenalin eine ausgeprägte positiv inotrope Wirkung am gesunden menschlichen Herzen besitzt.

Bei beiden Substanzen führt diese positiv inotrope Wirkung neben der Verkürzung der beiden Kontraktionsphasen, nämlich der isometrischen und der auxotonen Kontraktion, zu einer Erhöhung des Herz-Zeitvolumens, wobei Orciprenalin bei verminderter Vor- und Nachlast und erniedrigtem peripherem Widerstand (17) das Herz-Zeitvolumen durch Erhöhung des Schlagvolumens und durch Frequenzanstieg vergrößert.

Dopamin hingegen erhöht das Herz-Zeitvolumen allein durch die Steigerung des Schlagvolumens, bedingt durch Steigerung von Kontraktilität und Kontraktionskraft bei gleichbleibender Vor- und Nachlast; die Frequenz bleibt dabei unverändert.

Dopamin unterscheidet sich somit von Orciprenalin vor allem durch seinen fehlenden Frequenzanstieg. Da sich bei den verwendeten Dosierungen der arterielle Mitteldruck nicht erhöhte, ist das Ausbleiben eines Frequenzanstiegs nicht mit einer Stimulation von Barorezeptoren erklärbar.

Dieser Befund stimmt mit den Ergebnissen anderer Autoren überein, die bei Dopamindosen, die keinen Druckanstieg zur Folge hatten, ebenfalls keine Frequenzänderung beobachteten (4,12,13,32). Erst bei hohen Dopamindosen (500-1000 µg) wurde am Herz-Lungenpräparat des Hundes ein Frequenzanstieg von etwa 18% gemessen (28).

Bei der direkten Infusion von Dopamin durch die Arterie des Sinusknotens wurde zwar ebenfalls ein dosisabhängiger positiv chronotroper Effekt beobachtet, doch ist dieser weit geringer als der von Noradrenalin (46), so daß möglicherweise eine unterschiedliche Reizschwelle der am Herzen geforderten Rezeptoren gegenüber dem positiv chronotropen Effekt von Dopamin und Orciprenalin vorliegt.

Der periphere Gefäßwiderstand zeigt ein dosisabhängiges unterschiedliches Verhalten.

In gleicher Weise wie Orciprenalin verursacht niedrig dosiertes Dopamin eine Vasodilatation, die aber bei weiterer Dosiserhöhung nicht in gleicher Weise zunimmt, wie man zunächst erwartet, sondern es kommt bei noch stärkerer Dosiserhöhung zu einer Erhöhung des peripheren Widerstandes durch zunehmende Vasokonstriktion, wie auch Tierversuche bewiesen haben (4).

Dieses biphasische Verhalten des peripheren Widerstandes fand seine Erklärung, nachdem Versuche mit α - und β -Rezeptorenblockern (Propanolol bzw. Phenoxybenzamin) haben erkennen lassen, daß Dopamin α - und β -Rezeptoren stimulierende Eigenschaften besitzt (5,40).

Das nach den vorliegenden Ergebnissen ebenfalls biphasische Verhalten des peripheren Widerstandes läßt vermuten, daß Dopamin auch beim Menschen α - und β -Rezeptoren stimulierende Eigenschaften besitzt.

Vergleicht man die Wirkung von Dopamin mit der anderer Sympaticomimetica, so läßt sich feststellen, daß Dopamin zwischen dem reinen β -Rezeptorenstimulator Orciprenalin und Noradrenalin, einer α -adrenergen Substanz, einzuordnen ist.

Oben dasselbe biphasische Verhalten wie Dopamin zeigt Adrenalin, ist jedoch mit diesem wiederum nicht vergleichbar, da Adrenalin die Herzfrequenz steigert und die Durchblutung des Nierenstrombettes drosselt, während Dopamin die Nierendurchblutung nachweislich erhöht (8,15, 21,39,40).

Bei der Bewertung der in dieser Untersuchung erhaltenen Ergebnisse läßt sich folgendes feststellen:

Dopamin und Orciprenalin bewirken durch einen vergleichbaren positiv inotropen Effekt dosisabhängig eine Steigerung des Schlagvolumens.

Folgende Unterschiede waren jedoch zwischen Orciprenalin und Dopamin erkennbar.

Die unter Orciprenalin gesteigerte Herzfrequenz war unter Dopamin nicht zu beobachten. Demzufolge sind die unter Orciprenalin beobachteten heterotopen Erregungsbildungen mit tachycarden Herzrhythmusstörungen nicht zu erwarten (32). Während Orciprenalin vorzugsweise die Durchblutung der Muskulatur und der Haut erhöht, geht die unter Dopamin beobachtete Flußsteigerung zu Gunsten des Nierenstrombettes und des Splanchnicusgebietes und ist demzufolge bei bestimmten Schockformen therapeutisch nutzbar (16,13,57).

Trotz der Flußzunahme erhöht sich der arterielle Druck durch periphere Vasodilatation und Absinken des peripheren Widerstandes unter Orciprenalin nicht, wohingegen mit Dopamin beispielsweise bei bestehender Hypotension ein arterieller Druckanstieg mit höherer Dosierung zu erzielen ist.

Diese von anderen Katecholaminen abweichende Eigenschaften lassen Dopamin als ein Pharmakon erscheinen, dem bei der Behandlung bestimmter Schockformen (3,10,18,24,34,45,49,56), sowie bei der Behandlung schwerer mit Hypotension und Schock einhergehender Herzinsuffizienzen (9,11,23) therapeutische Bedeutung zukommt.

V. ZUSAMMENFASSUNG

Bei sechs gesunden jungen Männern im Alter von 20-29 Jahren wurde unter gleichzeitiger Registrierung von Karotispuls= kurve, EKG und Phonokardiogramm, sowie unter Messung der Herzfrequenz, der Herzzeitvolumina und der arteriellen -und zentralvenösen Drucke Dopamin in einer Dosierung von 175-700 $\mu\text{g}/\text{min}$ verglichen mit der Wirkung von 20 $\mu\text{g}/\text{min}$ Orciprenalin auf Hämodynamik und Kontraktilität.

In gleicher Weise, jedoch nur unter der höchsten Dopamin= dosis von 700 $\mu\text{g}/\text{min}$ und 20 $\mu\text{g}/\text{min}$ Orciprenalin wurde ein Patient untersucht, bei dem wegen eines totalen AV-Blockes ein Schrittmacher mit einer konstanten Frequenz von 100 Schlägen pro Minute gelegt worden war.

Bei diesen Patienten wurden die Systolenzeitgrößen durch Katheterisierung des linken Ventrikels direkt gemessen.

Die in diesen Untersuchungen ermittelten Ergebnisse zeigen, daß Orciprenalin die Herzfrequenz deutlich steigert, das Schlagvolumen um fast ein Drittel des Ausgangswertes erhöht, wobei die Austreibungsgeschwindigkeit sich um mehr als die Hälfte des Basiswertes steigert. Die Druckanstiegs= zeit verkürzt sich und $\Delta p / \Delta t$ erhöht sich um mehr als den doppelten Betrag des Ausgangswertes.

Auch Dopamin zeigt diesen starken positiv-inotropen Effekt, der sich mit dem von Orciprenalin vergleichen läßt.

Dosisabhängig steigert es das Schlagvolumen um fast die Hälfte des Ausgangswertes und um weit mehr als die Hälfte des Basiswertes erhöht sich die Austreibungsgeschwindig= keit.

Um einen vergleichbaren Betrag wie unter Orciprenalin verkürzt sich die Druckanstiegszeit, wobei sich $\Delta p / \Delta t$ stärker als unter Orciprenalin erhöht.

Der Unterschied beider Substanzen liegt hauptsächlich im fehlenden Frequenzanstieg unter Dopamin.

Das angedeutete biphasische Verhalten des peripheren Widerstandes läßt α -und β -adrenerge Eigenschaften vermuten. Niedrig dosiertes Dopamin senkt den peripheren Widerstand durch Vasodilatation, wobei der arterielle Mitteldruck durch Erhöhung des Flusses konstant bleibt. Bei zunehmender Dosiserhöhung treten auch zunehmend α -adrenerge Eigenschaften zutage.

Die vorliegenden Ergebnisse lassen in Dopamin eine Substanz erkennen, mit der bestimmte Schockformen sowie schwere Herzinsuffizienzen therapeutisch beeinflusst werden könnten.

TABELLENANHANG

Erläuterungen zu den Tabellen

B	= Ausgangswert
D ₁	= 175 µg Dopamin pro Minute
D ₂	= 350 µg Dopamin pro Minute
D ₃	= 700 µg Dopamin pro Minute
D ₀	= Werte 30 Minuten nach Dopamin
A	= 20 µg Orciprenalin pro Minute
HI	= Herzindex
SVI	= Schlagvolumenindex
Pa-syst.	= syst.arterieller Druck
Pa-diast.	= diast.arterieller Druck
Pa	= arterieller Mitteldruck
Pra	= rechter Vorhofdruck
PW	= peripherer Widerstand
HF	= Herzfrequenz
S ₁ S ₂ -I	= Index der mechanischen Systolendauer
AZ-I	= Index der Austreibungszeit
DAZ	= Druckanstiegszeit
$\Delta p / \Delta t$	= Geschwindigkeit der isometrischen Kontraktion
SV/AZ	= mittlere Austreibungsgeschwindigkeit
CVP	= zentraler Venendruck
LVEDP	= linksventrikulärer enddiastolischer Druck
EDD	= enddiastolischer Aortendruck

Tab.1. Mittelwerte ($\bar{X}$) Standardabweichung (σ) Signifikanz ($\angle P$)

	B	D1	D2	D3	D ϕ	B	A	D 3/A
HI ($1 \cdot \text{min}^{-1} \text{ m}^{-2}$)	$\bar{X}^{\pm}$ 2P	$4,1^{\pm 0,6}$ < 0,1	$5,3^{\pm 0,6}$ < 0,01	$5,9^{\pm 0,6}$ < 0,001	$4,5^{\pm 0,6}$ > 0,1	$4,2^{\pm 0,7}$	$7,4^{\pm 1,0}$ < 0,001	< 0,02
SVI ($1 \cdot \text{m}^{-2}$)	$\bar{X}^{\pm}$ 2P	$53^{\pm 6}$	$68^{\pm 10}$ < 0,1	$77^{\pm 10}$ < 0,001	$58^{\pm 6}$ > 0,1	$55^{\pm 7}$	$72^{\pm 14}$ < 0,025	> 0,1
Pa-syst. (mm Hg)	$\bar{X}^{\pm}$ 2P	$123^{\pm 6}$ > 0,1	$135^{\pm 9}$ < 0,02	$142^{\pm 9}$ < 0,005	$120^{\pm 6}$ > 0,1	$120^{\pm 7}$	$124^{\pm 14}$ > 0,1	< 0,05
Pa-diastr. (mm Hg)	$\bar{X}^{\pm}$ 2P	$68^{\pm 6}$ > 0,1	$68^{\pm 4}$ > 0,1	$66^{\pm 7}$ > 0,1	$65^{\pm 5}$ > 0,1	$67^{\pm 5}$	$63^{\pm 8}$ > 0,1	> 0,1
Pa (mm Hg)	$\bar{X}^{\pm}$ 2P	$89^{\pm 5}$ > 0,1	$89^{\pm 5}$ > 0,1	$92^{\pm 4}$ > 0,1	$87^{\pm 4}$ > 0,1	$87^{\pm 6}$	$84^{\pm 8}$ > 0,1	> 0,1
Pra (mm Hg)	$\bar{X}^{\pm}$ 2P	$1,5^{\pm 0,7}$ > 0,1	$0,9^{\pm 0,4}$ < 0,1	$0,7^{\pm 0,6}$ < 0,1	$0,8^{\pm 0,6}$ < 0,1	$1,5^{\pm 0,5}$	$1,1^{\pm 1,0}$ > 0,1	> 0,1
PW (dyn-sec-cm $^{-5}$)	$\bar{X}^{\pm}$ 2P	$928^{\pm 188}$ > 0,1	$700^{\pm 110}$ < 0,05	$664^{\pm 115}$ < 0,025	$807^{\pm 136}$ > 0,1	$893^{\pm 195}$	$482^{\pm 133}$ < 0,005	< 0,05

	B	D1	D2	D3	D ϕ	B	A	D Σ /A
HF	$\bar{X}^{\pm}$	$73^{\pm 7}$	$74^{\pm 6}$	$75^{\pm 7}$	$73^{\pm 7}$	$71^{\pm 5}$	$99^{\pm 8}$	
(min^{-1})	2P	$> 0,1$	$> 0,1$	$> 0,1$	$> 0,1$		$< 0,001$	$< 0,001$
$S_1 S_2 - I$	$\bar{X}^{\pm}$	$422^{\pm 9}$	$413^{\pm 8}$	$394^{\pm 12}$	$354^{\pm 10}$	$420^{\pm 5}$	$387^{\pm 10}$	
(msec)	2P	$< 0,1$	$< 0,001$	$< 0,001$	$> 0,1$		$< 0,001$	$< 0,001$
DAZ	$\bar{X}^{\pm}$	$37^{\pm 5}$	$28^{\pm 6}$	$21^{\pm 6}$	$11^{\pm 1}$	$36^{\pm 5}$	$35^{\pm 7}$	$12^{\pm 3}$
(msec)	2P	$< 0,02$	$< 0,001$	$< 0,001$	$> 0,1$		$< 0,001$	$> 0,1$
AZ-I	$\bar{X}^{\pm}$	$385^{\pm 11}$	$386^{\pm 9}$	$373^{\pm 10}$	$343^{\pm 10}$	$382^{\pm 7}$	$385^{\pm 10}$	$376^{\pm 10}$
(msec)	2P	$> 0,1$	$< 0,1$	$< 0,001$	$> 0,1$		$> 0,1$	$< 0,001$
EDD/DAZ	$\bar{X}^{\pm}$	$1870^{\pm 350}$	$2480^{\pm 400}$	$3510^{\pm 1360}$	$6060^{\pm 970}$	$1830^{\pm 350}$	$2030^{\pm 670}$	$5690^{\pm 1890}$
(mm Hg sec $^{-1}$)	2P	$< 0,02$	$< 0,02$	$< 0,001$	$> 0,1$		$< 0,005$	$> 0,1$
SV/AZ	$\bar{X}^{\pm}$	$366^{\pm 54}$	$430^{\pm 65}$	$499^{\pm 60}$	$623^{\pm 77}$	$407^{\pm 62}$	$374^{\pm 64}$	$605^{\pm 109}$
(ml sec $^{-1}$)	2P	$< 0,1$	$< 0,005$	$< 0,001$	$> 0,1$		$< 0,005$	$> 0,1$

	Basis	Dopamin	Orciprenalin
S_1S_2	271	237	243
AZ	225	214	227
DAZ	46	23	16
LVEDP	5	6	2
EDD	72	84	52
$\Delta p / \Delta t$	1870	3390	3130
dp/dt	2200	4030	3640

Tab. 2 Vergleich der indirekt gemessenen mittleren Geschwindigkeit der isometrischen Kontraktion ($\Delta p / \Delta t$) mit der direkt gemessenen maximalen Geschwindigkeit der isometrischen Kontraktion (dp/dt) unter Dopamin und Orciprenalin bei einem Patienten mit konstanter Schrittmacherfrequenz

	Basis	Dopamin 175 μ g/min	Dopamin 350 μ g/min	Dopamin 700 μ g/min	30' Abklingz.	Basis	Alupent 200 μ g/min
		H.I. $1 \cdot \text{min}^{-1} \text{ cm}^{-2}$					
Th.K.	3,3	4,0	4,7	4,7		3,3	5,7
E.M.	4,4	5,8	6,3	6,5	4,7	4,4	8,2
E.	4,1	5,0	5,1	5,9	5,0	4,7	7,3
K.Sch.	5,1	5,7	5,7	6,3	5,1	5,1	8,4
S.Sp.	3,2	4,2	4,9	5,9	3,4	3,2	6,4
G.Sch.	4,2	4,5	4,9		4,2	4,2	8,3

S. V. I. ($\text{ml} \cdot \text{m}^{-2}$)

Th.K.	44	45	51	58		46	48
E.M.	59	76	83	86	63	59	91
I.E.	57	67	70	77	60	59	76
K.Sch.	61	71	73	81	65	65	86
S.Sp.	49	62	69	82	51	49	67
G.Sch.	49	56	61		49	49	66

Basis	Dopamin 175 μ g/min	Dopamin 350 μ g/min	Dopamin 700 μ g/min	30" Abkl.in 72"	Basis	Alupe 20 μ g/min
	Pa mm Hg					
Th.K.	130.76	142.80	150.74	152.80	134.76	149.7
E.	126.70	126.62	109.64	144.60	122.74	122.5
V.Sch.	116.65	120.68	128.70	126.67	124.68	120.60
S.Sp.	115.62	119.62	146.66	142.62	108.58	122.57
E.N.	124.70	124.60	120.62	146.60	124.60	130.60
G.Sch.	122.70	122.68	130.70	130.70	122.72	100.5

Pa mm Hg

Th.K.	98	100	98	98	100
E.M.	88	82	88	92	86
V.E.	88	85	85	86	76
K.Sch.	84	86	88	91	79
S.Sp.	84	87	90	94	84
G.Sch.	90	86	88	90	76

Basist	Dopamin 175 29 min	Dopamin 350 49 /min	Dopamin 700 94 /min	30° Abkl. in 2.	Basist	Alupent 200 9 min
			-5)			

P.W. dyn·sec·cm

Ph.K.	1225	1039	861	871		1225	733
E.M.	839	580	529	550	792	839	427
.E.	838	653	641	590	652	709	400
K.Sch.	693	637	652	607	708	701	395
S.Sp.	1138	903	809	703	1044	1083	580
G.Sch.	837	740	705		847	800	357

H.F. (min⁻¹)

Ph.K.	81	84	86	90		66	205
E.M.	71	67	72	71	69	71	3
.E.	72	72	73	73	80	75	96
F.Sch.	76	77	72	72	77	71	99
S.Sp.	59	52	67	71	62	63	93
G.Sch.	75	73	75		77	77	112

Basis	Dopamin 175 μ /min	Dopamin 350 μ /min	Dopamin 700 μ /min	30' Abklingz.	Pa-15	Alupent, 200 μ /ml.
$\bar{P}_{RA}$ (mm Hg)						
Th.K.	0,1	0,6	0,4	1,7	1,9	3,2
E.M.	1,5	1,5	0,8	0,4	1,5	0,5
J.E.	2,2	1,8	1,3	0,2	1,6	0,3
K.Sch.	1,4	1,0	0,5	0,5	1,9	1,3
S.Sp.	1,9	1,7	1,5	0	0,5	0,5
G.Sch.	1,9	1,8	0,9	1,5	1,5	0,9

D A Z (m sec)

Th.K.	40	29	12	10	22	9
E.M.	42	23	23	11	42	14
J.E.	40	29	20	11	40	10
K.Sch.	36	26	20	12	29	9
S.Sp.	39	21	20	11	40	12
G.Sch.	35	38	32		37	17

Basis	Dopamin		Dopamin		Dopamin		30° Abklingz.	Basis	Alupent 20mg/min
	175mg/min	350mg/min	700mg/min	S ₁ S ₂ - I (msec)					
Th.K.	422	409	376	352				426	392
E.M.	416	407	402	341				416	384
I.E.	416	405	380	345				411	368
K.Sch.	425	427	407	365				418	391
S.SP.	440	414	400	365				429	400
G.Sch.	414	418	397					420	390

A Z - I (msec)

Th.K.	382	380	364	342				405	383
E.M.	374	384	379	330				374	370
I.E.	376	376	360	334				375	358
K.Sch.	399	401	387	353				388	382
S.SP.	401	393	381	354				387	388
G.Sch.	379	380	366					383	373

Basis	Dopamin 175 μ /min	Dopamin 350 μ /min	EDD/DAZ (mm Hg $\cdot$ msec $^{-1}$)	Dopamin 700 μ /min	30' Abklingz.	Basis	Alupent 200 μ /min
Th.K.	1,90	2,76	6,16	8,00		3,41	8,66
E.M.	1,43	2,61	2,69	5,45	1,52	1,42	4,27
L.E.	1,75	2,14	3,20	5,03	1,83	1,60	5,69
K.Sch.	2,50	2,61	3,50	5,58	2,43	2,27	7,66
G.Sp.	1,59	2,95	3,30	5,63	1,45	1,55	4,66
G.Sch.	2,06	1,79	2,19		1,94	1,78	3,09

SV/AZ (ml/sec)

Th.K.	312	328	406	514		284	439
E.M.	418	500	586	732	451	418	714
L.E.	425	502	562	686	474	452	700
K.Sch.	393	457	483	608	436	426	673
G.Sp.	280	366	481	584	308	298	486
G.Sch.	265	405	577		354	301	624

LITERATURVERZEICHNIS

- 1) Allwood, M.J., A.F.Cobbold, J.Ginsburg:
Peripheral vascular effects of noradrenaline, isopropylnoradrenaline and dopamine.
Brit.med.Bull. 19: 132 (1963)
- 2) Allwood, M.J., J.Ginsburg:
Peripheral vascular and other effects of dopamine infusions in man.
Clin.Sci. 27: 271 (1964)
- 3) Bagwell, E.E., H.B.Daniell:
Comparative effects of dopamine and nor-epinephrine on myocardial function and metabolism during experimental cardigenic shock.
J.Pharmacol.exp.Ther 173: 357 (1970)
- 4) Black, W.L., E.L.Roletts:
Dopamine induced alterations of left ventricular performance.
Circulation Res. 19: 71 (1966)
- 5) Black, W.L., E.L.Roletts and C.Hill:
Cardiovascular adrenergic activity of dopamine in the dog.
Am.Heart.J. 75: 233 (1968)
- 6) Blaschko, L.:
Development of current concepts of catecholamine formation.
Pharmacol.Rev. 11: 307 (1959)
- 7) Braunwald, E., S.J.Sarnoff, W.N.Stainsby:
Determinants of denatron and mean rate of ventricular ejection.
Circulation Res. 6: 319 (1958)

- 8) Breckenridge, H., M. Orme, C. T. Dollery:
The effect of dopamine on renal blood flow
in man.
J. clin. Pharmacol. 3: 131 (1971)
- 9) McCannell, K. L., McNay, M. Meyer, L. I. Goldberg:
Dopamine in the treatment of hypotension.
New Engl. J. Med. 275: 1389-1398 (1966)
- 10) Carvalho, M., J. K. Vyden, H. Bernstein, H. Gold, E. Carday:
Haemodynamic effects of 3-hydroxytyramine
(dopamine) in experimentally induced shock.
Amer. J. cardiol. 23: 217-223 (1969)
- 11) Carday, E., H. J. C. Sevan, T. Lang, A. Godman, J. M. Matloff,
H. Gold, S. Meerbaum:
Physiologic principles in the application
of circulatory assist for the failing heart.
Amer. J. Cardiol. 26: 595-602 (1970)
- 12) Döring, D., H. Trenckmann, W. Urbaszek:
Die kardiovaskulären Wirkungen von Hydroxy-
tyramin (Dopamin) und ihre Bedeutung für die
Therapie des kardiogenen Schocks beim Herz-
infarkt. 1. Mitteilung: Klinische Unter-
suchungen an Normalpersonen.
Zschr. inn. Med. 24: 88 (1969)
- 13) McDonald, R. H., L. I. Goldberg:
Analysis of the cardiovascular effects of
dopamine in the dog.
J. Pharmacol. Exp. Ther. 140: 60 (1963)
- 14) McDonald, R. H., L. I. Goldberg, J. L. McNay, E. P. Tuttle:
Augmentation of sodium excretion and blood
flow by dopamine in man.
Clin. Res. 11: 248 (1963)

- 15) McDonald, R.H. JR., L.I. Goldberg, I.L. McNay, E.P. Tuttle JR.:
Effect of dopamine in man. Augmentation of
sodium excretion, glomerular filtration rate
and renal plasma flow.
I.clin.Invest. 43:116 - 1124 (1964)
- 16) Eble, J.N.:
A proposed mechanism for the depressor effect
of dopamine in the anaesthetized dog.
J.Pharmacol. Exp.Ther. 145: 64 (1964)
- 17) Evans, G.L., Smulyan, H., Eich, R.H.:
Role of peripheral resistance in the control
of cardiac output.
Amer.J.Cardiol. 20: 216 (1967)
- 18) Fevrier, C., L.J. Cohin, M. Hanquet:
La dopamine dans le traitement du shock.
Rev.med. Liege 25: 173 (1970)
- 19) Glick, E., S.H. Sonnenblick, E. Braunwald:
Myocardial force-velocity relations studied
in intact unanesthetized man.
J.Clin.Invest. 44: 978 (1965)
- 20) Goldberg, L.I.:
The use of sympathetic amines in heart failure.
Amer.J.Cardiol. 22: 177 (1968)
- 21) Goldberg, L.I., P.F. Sonnevile, I.L. McNay:
An investigation of the structural require-
ments for dopamine like renal vasodilatation:
phenylethylamines and apomorphine.
J.Pharmacol.exp. Ther. 163: 188-197 (1968)

- 22) Goldberg, L.I., R.C. Talley, J.L. McNay:
The potential role of dopamine in the treatment of shock.
Progr. cardiovasc. Dis. 12: 40 (1969)
- 23) Goldberg, L.I.:
Cardiovascular and renal actions of dopamine: potential clinical applications.
Pharmacol. Rev. 24: 1 (1972)
- 24) Gunnar, R., H. Loeb, R. Pietras, J. Ortiz, J. Robin JR:
Hemodynamic effects of dopamine compared to norepinephrine and isoproterenol in clinical shock.
Circulation 37 u. 38 (Suppl. VI): VI-91 (1968)
- 25) Hamacher, J.:
Die Steilheit des intrakardialen Druckanstieges in der isometrischen Phase der spontanen Herzaktion als Kriterium einer pharmakologischen Wirkungsanalyse am Warmblüterherzen in situ.
Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharm. 238: 73 (1960)
- 26) Hamacher, J.:
Messung der Steilheit des isometrischen Druckanstieges im linken Ventrikel zur Differenzierung nach kardialen und vaskulärem Wirkungsanteil.
Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharm. 244: 429 (1963)
- 27) Holldack, K.:
Die Bedeutung der Umformungszeit und der Druckanstiegszeit für die Herzdynamik.
Dtsch. Arch. Klin. Med. 198: 71 (1951)

- 28) Holmes, J.C., N.O. Fowler:
Direct effects of dopamine.
Circulation Res. 10: 68 (1962)
- 29) Holtz, P., K. Kredner, W. Koepp:
Die enzymatische Entstehung von Oxytyramin
im Organismus und die physische Bedeutung
der Dopadecarboxylase.
Arch.exp.Path.Pharmac. 200: 356 (1942)
- 30) Holtz, P., K. Stock, E. Westermann:
Über die Blutdruckwirkung des Dopamin.
Naunyn-Schmiedebergs-Arch.exp.Path.Pharm.
17: 1873-1880 (1963)
- 31) Hornykiewicz, O.:
The action of dopamine on the arterial blood
pressure of the guinea pig.
Brit.J.Pharmacol. 13: 91-94 (1958)
- 32) Horwitz, D., S.M. Fox, L.I. Goldberg:
Effects of dopamine in man.
Circulation Res. 10: 237 (1962)
- 33) Krasnow, N., E.L. Rolett, P.M. Yurchak, W.B. Hood, R. Gorlin:
Isoproterenol and cardiovascular performance.
Amer.J.Med. 37: 514 (1964)
- 34) Loeb, H.S., E.B.J. Winslow, S.H. Rahimtoola, K.M. Rosen,
R.M. Gunnar:
Acute hemodynamic effects of dopamine in
patients with shock.
Circulation 44: 163-173 (1971)

35) Mason, D.T.:

Usefulness and limitations of the rate of rise of intraventricular pressure (dp/dt) in the evaluation of myocardial contractility in man.

Amer.J.Cardiol. 23:516 (1969)

36) Maxwell, G.M., G.G.Rowe, C.W.Crumpton, J.E.Clifford:
Effects of 3-OH tyramine upon the systemic pulmonary and coronary hemodynamics and metabolism of the intact dog.
Pharmacologist 1: 69 (1959)

37) Metzger, C.C., C.B.Chough, F.W.Kroetz, J.J.Lesnard:
True isovolumic contraction time. Its correlation with two external indexes of ventricular performance.
Amer.J.Cardiol. 25: 434 (1970)

38) Mayer, M.B., J.L.McNay, L.I.Goldberg:
Effects of dopamine on renal function and hemodynamicx in the dog.
J.Pharmacol.Exp.Ther. 156: 186 (1967)

39) McNay, J.L., R.H.McDonald, L.I.Goldberg:
Direct renal vasodilatation produced by dopamine in the dog.
Circulat.Res. 16: 510 (1965)

40) McNay, J.L., L.I.Goldberg:
Comparsion of the effects of dopamine, iso=proterenol, norepinephrine and bradykinin on canine renal and femoral blood flow after POB.
J.Pharmacol.Exp.Ther. 151: 23 (1966)

- 41) McNay, J.L., L.I. Goldberg:
Hemodynamic effects of dopamine in the dog,
before and after α -adrenergic blockade.
Circulation Res. 18: (Supl.1) 110 (1966)
- 42) McNay, J.L., K.L. McCannell, M.B. Meyer et al.:
Hypotensive effects of dopamine on dogs and
hypertensive patients after phenoxybenzamine.
J.clin. Invest. 45: 1045-1046 (1966)
- 43) Naylor, W.G., I. McInnes, J. Stone et al.:
Effects of dopamine on coronary vascular
resistance and myocardial function.
Cardiovasc. Res. 5: 161-168 (1971)
- 44) Olivares, G.J., N.T. Smith, L. Aranow:
Effect of propranolol on α -adrenergic
blockade in the dog and isolated rabbit
aortic strips.
Brit. J. Pharmacol. 30: 240-250 (1967)
- 45) Page, D.L., J.B. Caulfield, J.A. Kastor, R.W. de Sanctis,
C.A. Sanders:
Myocardial changes associated with cardio-
genic shock.
New Engl. J. Med. 285: 133-137 (1971)
- 46) Rolett, E.L., J.L. Black:
Comparison of the chronotropic action of
dopamine and norepinephrine if used directly
in the sinus node artery.
Circulation 33 (Supl.111) 200 (1966)

47) Ross, G., A.W. Brown:

Cardiovascular effects of dopamine in the anesthetized cat.

Amer.J.Physiol. 212: 113 (1967)

48) Rosenblum, R., A.R. Tai, D. Lawson:

Cardiac and renal hemodynamic effects of dopamine in man.

Cardiovasc. Res. Abstr. 267: (1970)

49) Shanbour, L.L., L.B. Hinshaw:

Cardiac and peripheral effects of dopamine infusions in endotoxin shock in the dog.

J. Pharmacol. exp. Ther. 170: 108 (1969)

50) Schröder, R., W. Dissmann, H.G. Kauder, K.P. Schüren:

Altersabhängigkeit und Körperbezugsmaße des Herzzeitvolumens mit einem Beitrag zur Methodik der Farbstoffverdünnungskurven.

Klin. Wschr. 44: 753 (1966)

51) Schröder, R., J. Dennert, H. Heumann, E. Prokein, B. Ramdohr, H. Schachinger, K.P. Schüren:

24-Stundenrhythmus im Inotropiezustand des Herzmuskels bei gesunden jungen Männern.

Verh. Dtsch. Ges. Kreislaufforschung.

35: 370 (1969)

52) Schüren, K.P., J. Buschmann, V. Meyer, R. Schröder:

Der Einfluß inotroper Substanzen auf Herz-
dynamik und peripheren Kreislauf.

Verh. Dtsch. Ges. Kreislaufforschung.

34: 206 (1968)

- 53) Sonnenblick, E.H.:
Force velocity relations in mammalian heart muscle.
Amer.J.Physiol. 202: 931 (1962)
- 54) Sonnenblick, E.H., W.W.Parmley, Ch.W.Urschel, D.L.Brutsaert:
Ventricular function: Evaluation of myocardial contractility in health and disease.
Cardiovasc.Dis. 12: 449 (1970)
- 55) Spodick, D.H., S.Kumar:
Left ventricular ejection period. Measurement by atraumatic techniques: Results in normal young man and comparison of methods of calculation.
Am.Heart J. 76: 70 (1968)
- 56) Talley, R.C., L.I.Goldberg, Ch.E.Johnson, J.L.McNay:
A hemodynamic comparison of dopamine and isoproterenol in patients in shock.
Circulation 39: 561 (1969)
- 57) Wyden, J.K., E.Corday:
The effect of cardiogenic shock on the superior mesenteric circulation.
Geriatrics 26: 85 (1971)
- 58) Wallace, A.G., J.H.Mitchell, N.S.Skinner, S.J.Sarnoff:
Duration of the phases of left ventricular systole.
Circulation Res. 12: 611 (1963)
- 59) Wirz, P., N.Rutishauser, H.J.Simon, G.Fricke, M.Turina:
Dynamik des linken Ventrikels beim Menschen unter Isuprel-Infusion.
Schweiz.med.Wsch. 98: 1226 (1968)

60) Weissler, A.M., L.C. Harris, G.D. White:

Left ventricular ejection time index in man.
J. Appl. Physiol. 18: 919 (1963)

61) Yeh, B.K., J.L. McNay, L.I. Goldberg:

Attenuation of dopamine renal and mesenteric
vasodilation by haloperidol: evidence for a
specific receptor.
J. Pharmacol. exp. Ther. 168: 303-309 (1969)

Herrn Prof. Dr. Schröder danke ich herzlich für die Stellung des Themas, sowie für seine großzügige Unterstützung.

Herrn Priv. Doz. Dr. Ramdohr bin ich ebenfalls zu Dank verpflichtet für die freundliche Hilfeleistung bei der Fertigstellung der Arbeit.

Harald Warda
1 Berlin 41
Gutmuthsstr.21

Kurzer Lebenslauf

25.1.1944	als Sohn des Exportkaufmanns Erich Warda und seiner Ehefrau Elisabeth, geb. Bieler, in Saalfeld geboren
von 1950 bis 1955	Absolvierung der Grundschule in Saalfeld
1956	Umsiedlung von Saalfeld nach Westberlin
1957	Besuch einer westberliner Oberschule wissenschaftlichen Zweiges
1965	dort Abitur
ab SS 1965	Medizinstudium an der Erlanger Universität
1966	dort Vorphysikum und
1968	Physikum
zum WS 1968/69	Wechsel zur FU Berlin
1971	dort Staatsexamen
bis Oktober 1972	Medizinalassistent in Kulmbach und Berlin
Oktober 1972	Approbation als Arzt
bis Juni 1973	Narkosearzt im Auguste-Viktoria- Krankenhaus
seit Juni 1973	Assistenzarzt des Röntgendiagnostischen Institutes des Rudolf-Virchow-Krankenhauses Berlin
	Verheiratet mit Ingrid Warda, geb. Landwehr, eine Tochter, zwei Söhne

B. Ladewig - Dissertationsdruck - 1 Berlin 12 - Pestalozzistraße 106
Tel.: 3128885 - 3138198